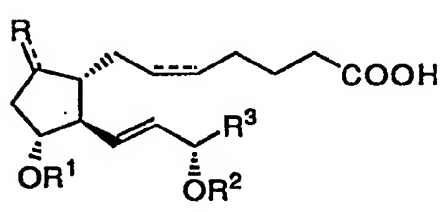




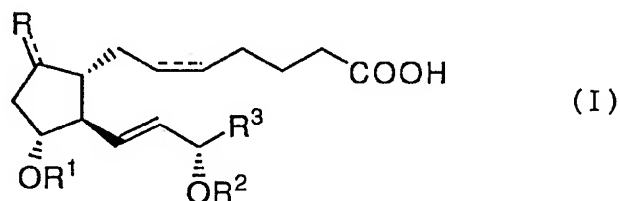
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 405/00, A61K 31/557</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/34916</p> <p>(43) 国際公開日 1998年8月13日(13.08.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00544</p> <p>(22) 国際出願日 1998年2月10日(10.02.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/41571 1997年2月10日(10.02.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大内田修一(OHUCHIDA, Shuichi)[JP/JP] 丸山隆幸(MARUYAMA, Takayuki)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: 11,15-O-DIALKYLPROSTAGLANDIN E DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 11,15-O-ジアルキルプロスタグランジンE誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する薬剤</p> <p>(57) Abstract 11,15-O-Dialkylprostaglandin E derivatives represented by general formula (I) and nontoxic salts or cyclodextrin clathrates thereof. In said formula each symbol has the meaning as defined in the specification. The compounds of general formula (I) bind selectively to the receptor of subtype EP₃, among PGE₂ receptors. Thus, they are useful in preventing and/or treating hepatic diseases, renal diseases, pancreatitis, myocardial infarct, etc.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;">(I)</div> </div>		

(57) 要約

一般式 (I) で示される 11, 15-オージアルキルプロスタグランジンE 誘導体、それらの非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、それらの製造方法及びそれらを有効成分として含有する薬剤：



(式中の記号の意味は明細書に記載のとおり。)を提供する。

一般式 (I) で示される化合物は、PGE₂ 受容体の内、サブタイプEP₃ に選択的に結合するため、肝疾患、腎疾患、肺炎、心筋梗塞などに対する予防および／または治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガambia	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	モザンビーク	US	米国
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KR	韓国	RU	ロシア		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SK	スロバキア		
ES	スペイン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		

明 細 書

1 1, 15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体、それらの製造方法
およびそれらを有効成分として含有する薬剤

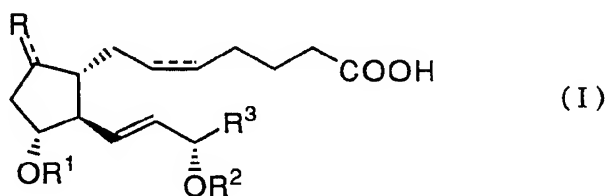
5

技術分野

本発明は、1 1, 15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)

で示される 1 1, 15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体、それら

15 の非毒性塩およびシクロデキストリン包接化合物、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

20 プロスタグランジンE₂ (PGE₂と略記する。)は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプ
25 プが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別

して4つあり、それぞれ、EP 1、EP 2、EP 3、EP 4と呼ばれている
(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 12, 379-391(1995))。

PGE₂は、その生理活性が多岐にわたるため、目的とする作用以外の作用
が副作用となってしまう欠点を有しているが、それぞれのサブタイプの役割を
5 調べ、そのサブタイプのみにも有効な化合物を得ることによって、この欠点を克服
する研究が続けられている。

その流れの中で、本発明者らはEP 2 サブタイプ受容体を選択的に結合する
化合物を見出すべく研究を行なった結果、一般式(I)で示される11, 15-
オージアルキルプロスタグランジンE誘導体が、他のサブタイプの受容体には
10 ほとんど結合せず、EP 2 受容体を選択的に結合することを見出し、本発明を
完成した。

一般式(I)で示される本発明化合物に類似の構造を有する化合物に関して
以下の技術が知られている。

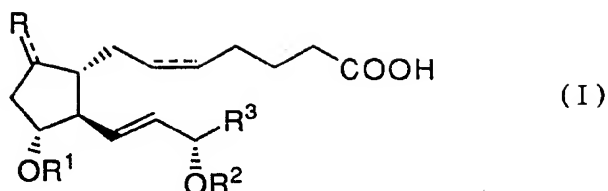
特開昭 55-115836 号には、メチルエーテル誘導体の製造法が開示されてお
15 り、その中で、プロスタグランジンE₂から11, 15-オージメチルプロ
スター5Z, 13E-ジエン酸メチルエステルが合成されているが、得られた
化合物の有用性についてはなんらの記載もない。

特開昭 47-42647 号には、15-オ-アルキルエーテルプロスタグランジン
E誘導体がPG様作用を有していることが述べられている。具体的には、15
20 -オ-メチル-PGE₂が記載されている。

発明の開示

本発明は、

1) 一般式(I)



(式中、Rは、オキソ基またはハロゲン原子を表わし、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わし、

- 5 R³は、C 1～10アルキル基、C 2～10アルケニレン基、C 2～10アル
 キニレン基、フェニル、フェノキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7
 シクロアルキルオキシで置換されているC 1～10アルキル基、C 2～10ア
 ルケニレン基またはC 2～10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシク
 10 ロアルキル基は、1～3個のC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲ
 ン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。---は単結合または二
 重結合を表わす。)で示される11, 15-オージアルキルプロスタグランジ
 ンE誘導体、それらの非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15

詳細な説明

一般式(I)中、R¹、R²およびR³中のC 1～4アルキル基とは、メチル、
 エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体を意味する。

- 一般式(I)中、R³中のC 1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、
 20 プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、R³中またはR³が表わすC 1～10アルキル基とは、メ
 チル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、
 ノニル、デシルおよびこれらの異性体を意味する。



- 一般式(I)中、R³中またはR³が表わすC 2～10アルケニル基とは、
 25 ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オク

テニル、ノネニル、デセニルおよびこれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^3 中または R^3 が表わす $C_2 \sim 10$ アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルおよびこれらの異性体を意味する。

- 5 一般式 (I) 中、 R^3 中または R^3 が表わす $C_3 \sim 7$ シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを意味する。

一般式 (I) 中、 R^3 中または R が表わすハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

- 10 本明細書においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号「」は紙面の手前に結合していることを表わし、「」は紙面の向こう側に結合していることを表わす。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下に示す化合物が挙げられる。

- 20 (1) 11α , 15α -ジプロピルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
 (2) 11α , 15α -ジブチルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
 (3) 11α -メトキシ- 15α -エトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 1
 25 3 E-ジエン酸、
 (4) 11α -メトキシ- 15α -プロピルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、

- (5) 11 α -メトキシ-15 α -ブチルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (6) 11 α -エトキシ-15 α -メトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 5 (7) 11 α -エトキシ-15 α -プロピルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (8) 11 α -エトキシ-15 α -ブトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (9) 11 α -プロピルオキシ-15 α -メトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 10 (10) 11 α -プロピルオキシ-15 α -エトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (11) 11 α -プロピルオキシ-15 α -ブトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- 15 (12) 11 α -ブトキシ-15 α -メトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (13) 11 α -ブトキシ-15 α -エトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸、
- (14) 11 α -ブトキシ-15 α -プロピルオキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 13 E-ジエン酸。
- 20

[塩]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、

25 マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モ

ノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

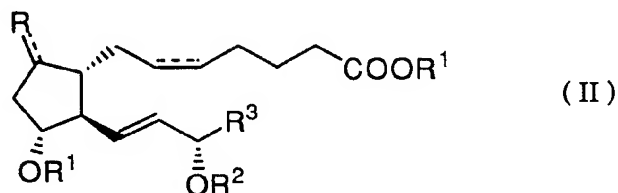
5 [シクロデキストリン包接化合物]

式（I）で示される 11, 15- α -ジアルキルプロスタグランジンE誘導体は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

[本発明化合物の製造方法]

（1）一般式（I）で示される本発明化合物は、一般式（II）

15

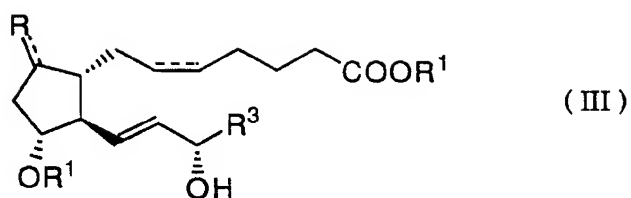


（式中、R、R¹、R²、R³および---は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を酵素を用いる加水分解反応に付すことにより、製造することができる。

20

酵素を用いる加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（エタノール、ジメチルスルフォキシド、またはこれらの混合溶媒等）と水の混合溶液中、緩衝液の存在下または非存在下、エステル分解酵素（エステラーゼ、リパーゼ等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

25 一般式（II）で示される化合物は、一般式（III）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物と一般式 (IV)



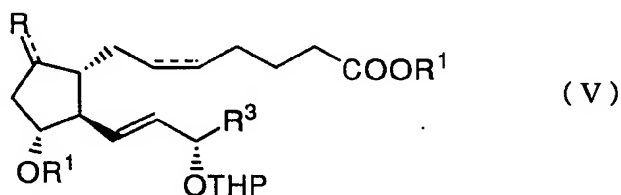
(式中、Xはハロゲン原子を表わし、 R^2 は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をO-アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

10 O-アルキル化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒（アセトニトリル、テトラヒドロフラン（THF）、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等）中、触媒（酸化銀、フッ化ホウ素酸銀、炭酸銀等）の存在下、0～50℃で行なわれる。

一般式 (III) で示される化合物は、一般式 (V)

15



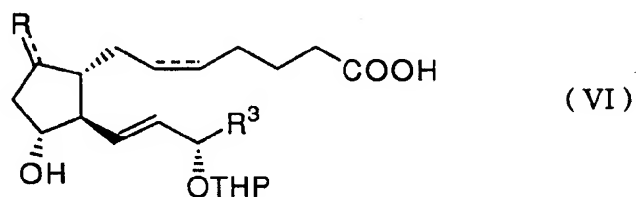
(式中、THPは2-テトラヒドロピラニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

20 で示される化合物を酸性条件下、加水分解反応に付すことにより製造することができる。

酸性条件下での加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶

媒（メタノール、エタノール、THF、ジオキサン、またはこれらの混合溶媒等）中、有機酸（酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリクロロ酢酸、シュウ酸等）水溶液または無機酸（塩酸、硫酸、フッ化水素酸等）水溶液を用いて、0～90℃で行なわれる。

- 5 一般式 (V) で示される化合物は、式 (VI)



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

- 10 で示される化合物と一般式 (VII)

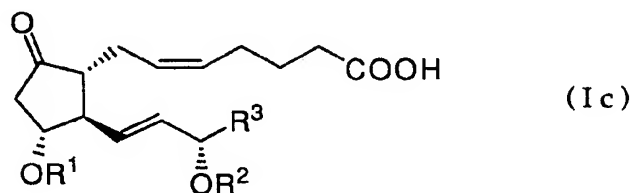


（式中、Xはハロゲン原子を表わし、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物をO-アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

- 15 O-アルキル化は前記した方法により行なわれる。

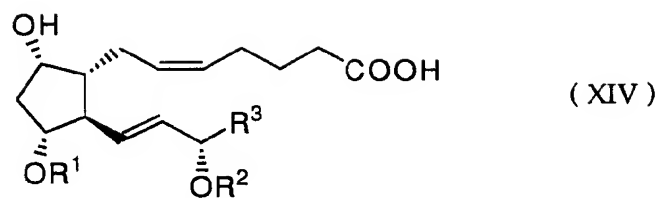
（2）一般式 (I) で示される化合物中、5-6位が二重結合であり、 R^{---} がオキソ基である一般式 (Ic)



20

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式 (XIV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

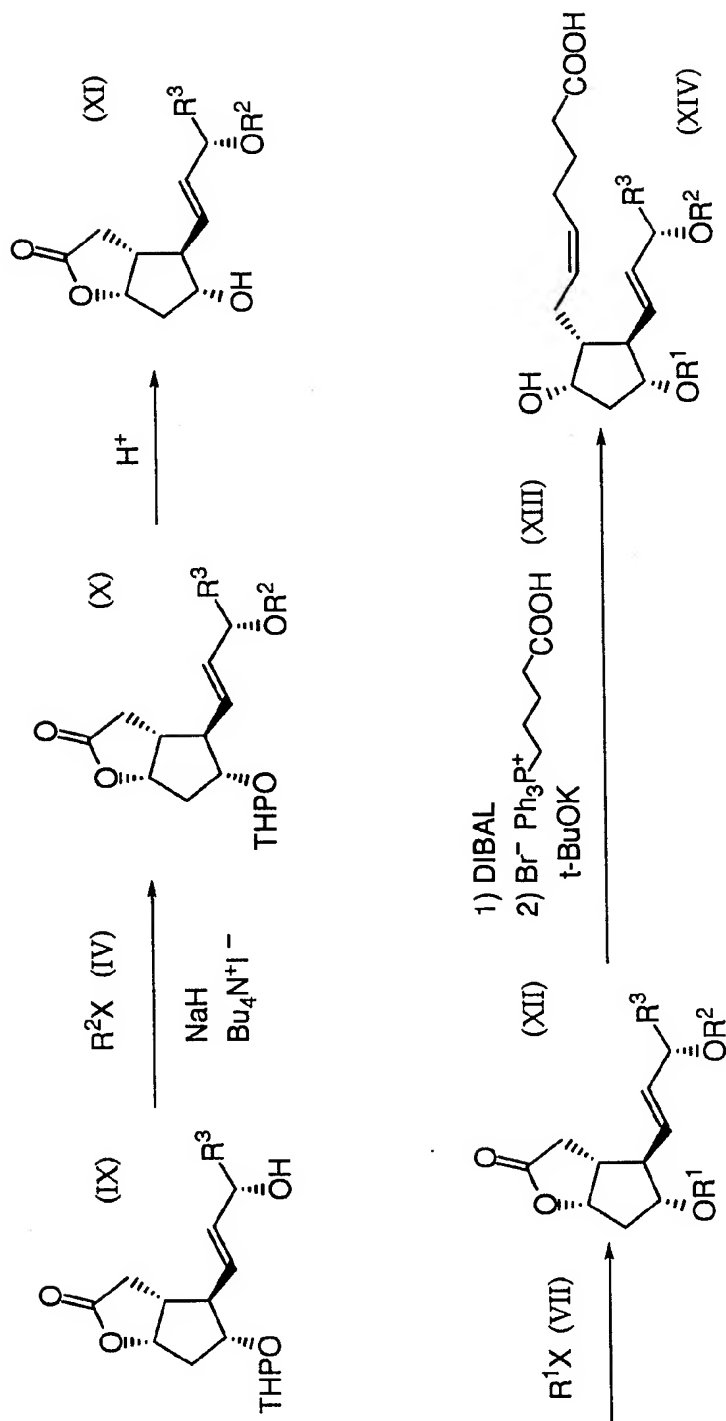
- 5 5 で示される化合物を酸化反応に付すことによっても製造することができる。

酸化反応は公知であり、例えば、ジョーンズ酸化、クロム酸酸化等の手法が
用いられる。

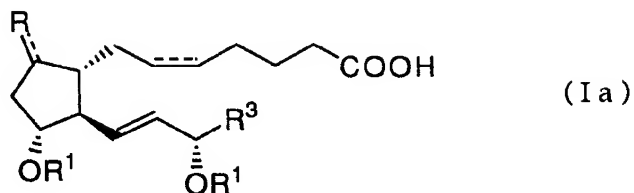
一般式 (XIV) で示される化合物は、次の反応工程式 (A) で示される工程
により製造することができる。反応工程式中、P hはフェニル基を表わし、B

- 10 uはブチル基を表わし、D I B A Lはジイソブチルアルミニウムハイドライド
を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反应工程式 (A)

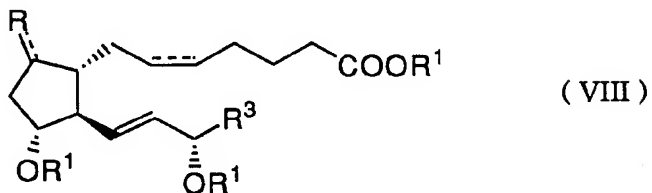


(3) 一般式 (I) で示される本発明化合物中、 R^2 が R^1 と同じ基である
一般式 (Ia)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物は、一般式 (VIII)

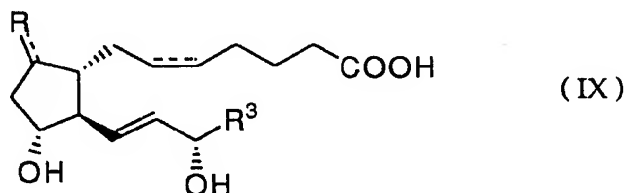


10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物を酵素を用いる加水分解反応に付すことによって、製造する
ことができる。

酵素を用いる加水分解反応は前記した方法により行なわれる。

15 一般式 (VIII) で示される化合物は、式 (IX)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と

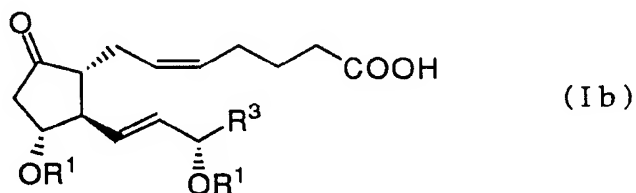


(式中、Xはハロゲン原子を表わし、 R^1 は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をO-アルキル化反応に付すことにより製造することができる。

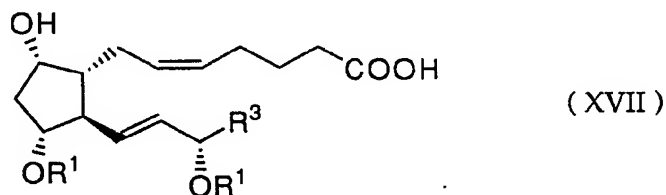
O-アルキル化は前記した方法により行なわれる。

(4) 一般式(I)で示される本発明化合物中、5-6位が二重結合であり、 R^2 が R^1 と同じ基であり、 $R---$ がオキソ基である一般式(Ib)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(XVII)



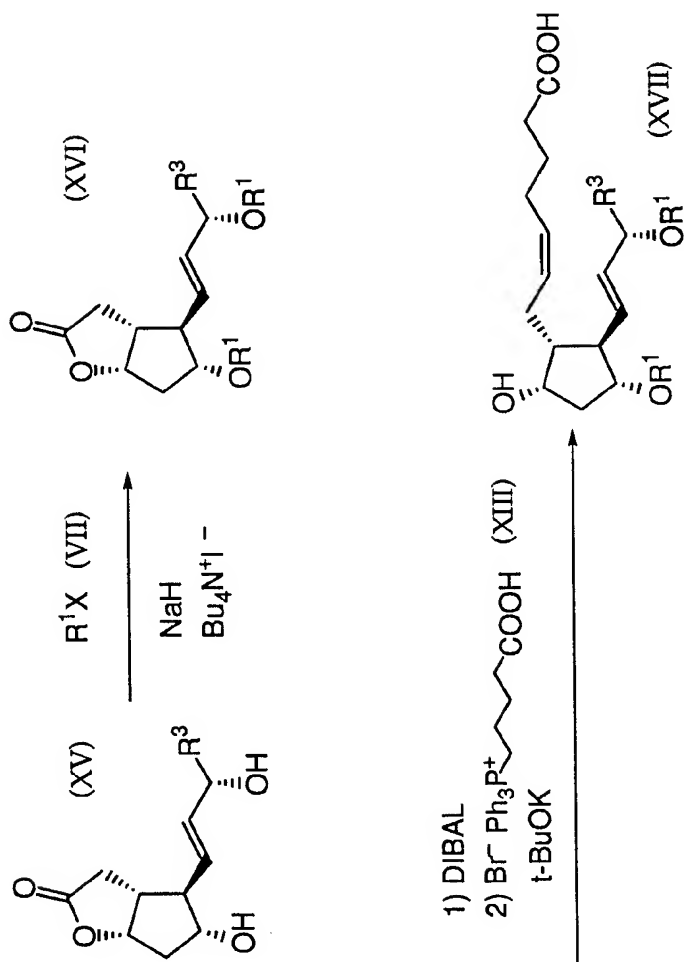
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

を酸化反応に付すことによっても製造することができる。

酸化反応は前記した方法により行なわれる。

一般式(XVII)で示される化合物は、次に示される反応工程式(B)で示される工程により製造することができる。反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

反应工程式 (B)



本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。精製
5 は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[出発物質および試薬]

本発明で用いる出発物質および試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。例えば、式 (VI) で示される化合物のうち
10 $R---$ がオキソ基で、 R^3 が n -ペンチルであるプロスタグランジン E_2 誘導体は特開昭 49-5946 号明細書に記載されている。

[本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $PG E_2$ 受容体のサブタイプである $EP 3$ 受容体に強く結合し、作用する。
15

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験スギモト (Sugimoto) らの方法[J. Biol. Chem., 267, 6463-6466(1992)]に
20 準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス $EP 1$ 、 $EP 2$ 、 $EP 3 \alpha$ 、 $EP 4$) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5 mg/ml)、 3H - $PG E_2$ を含む反応液 (200 μ l) を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した 3H - $PG E_2$ をガラスフィルター
25 (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K_d 値と B_{max} 値は、Scatchard plots から求めた[Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 660(1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 μ M) の非標識 $PG E_2$ の存在下

での結合として求めた。本発明化合物による $^3\text{H-PGE}_2$ 結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H-PGE}_2$ を2.5 nM、本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：10 mM リン酸カリウム (pH 6.0) , 1 mM EDTA, 10

5 mM MgCl_2 , 0.1 M NaCl。

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

結果を、表に示す。

実施例番号	解離定数 K_i (μM)			
	EP1	EP2	EP3 α	EP4
1	>10	2.4	0.0036	4.2
1(a)	>10	1.1	0.0063	1.3
1(b)	0.97	0.53	0.0027	2.5
1(e)	2.4	1.3	0.0061	3.7
1(f)	0.31	>10	0.0029	>10
1(h)	0.039	0.034	0.0017	0.073
2	>10	0.6	0.04	5.9

10 [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

[医薬品への適用]

15 一般式 (I) で示される本発明化合物は、 PGE_2 受容体の内、サブタイプ EP_3 受容体に選択的に結合し、作用するため、肝疾患、腎疾患、膝炎、心筋梗塞などに対する予防および／または治療に有用である。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはそのCD包接

化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $1\text{ }\mu\text{g}$ から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $0.1\text{ }\mu\text{g}$ から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

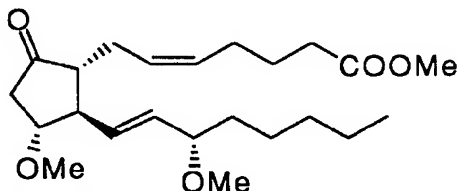
以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。特別な記載がない場合、NMRは重クロロホルム溶液中で測定している。

参考例 1

1 1 α , 1 5 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 1 3 E-ジエン酸

10 メチルエステル

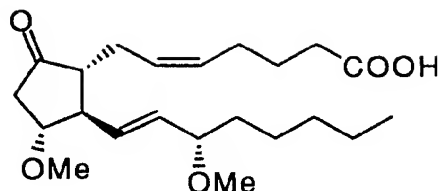


アルゴン雰囲気下、氷冷したPGE₂ (900 mg) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に酸化銀 (2.36 g) およびヨウ化メチル (640 μ l) を加え、室温で攪拌した。13時間後および21時間後にそれぞれ、酸化銀 (1.00 g) およびヨウ化メチル (640 μ l) を加え、合計37時間攪拌した。反応溶液をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (812 mg) を得た。

20 TLC : R_f 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 1

1 1 α , 1 5 α -ジメトキシ-9-オキソプロスター-5 Z, 1 3 E-ジエン酸



11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン
 酸メチルエステル（参考例1で合成した；500mg）のエタノール（5m
 5 l）溶液にリン酸バッファー（50ml, pH 7.4）を加えたのち、ブタ肝臓
 エステラーゼ（1ml）を加え、30時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を
 氷冷し、pH 4となるまで1N塩酸を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、
 有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー（ヘキサン-酢酸エチル-酢酸）を用いて精製し、下記物性値を有
 10 する標題化合物（311mg）を得た。

TLC : R_f 0.19(ヘキサン：酢酸エチル=2：1、1%酢酸)；

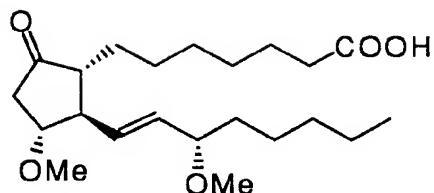
NMR : δ 5.66(1H,dd,J=16,7.5Hz), 5.44(1H,dd,J=16,7.2Hz), 5.40
 (2H,m), 3.72(1H,m), 3.57(1H,m), 3.38(3H,s), 3.29(3H,s), 2.77(1H,
 ddd,J=19, 7.1,1.0Hz), 2.58(1H,dt,J=11,7.9Hz), 2.34(2H,t,J=7.4Hz), 2.50-
 15 2.00(6H,m), 1.78-1.08(10H,m), 0.89(3H,t,J=6.5Hz)。

実施例1 (a) ~ 1 (h)

参考例1および実施例1と同様の操作により、下記の物性値を有する標題化
 合物を得た。

実施例1 (a)

11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスト-13E-エン酸



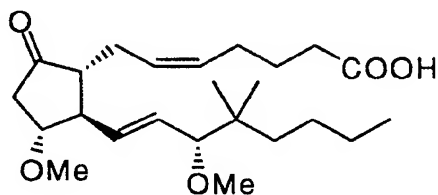
TLC : Rf 0.20(ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1, 1% 酢酸) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.65(1H,dd,J=16,7.6Hz,olefin), 5.45(1H,dd,J=16,7.

5 4Hz,olefin), 3.71(1H,m), 3.55(1H,m) 3.38(3H,s,OMe), 3.28(3H,s,OMe),
2.76(1H,dd,J=19,7.0Hz), 2.54(1H,dt,J=11,7.8Hz), 2.33(2H,t,J=7.3Hz), 2.1
8(1H,dd,J=19,8.4Hz), 2.00(1H,m), 1.80-1.15(18H,m), 0.88(3H,t,J=6.4Hz)。

実施例 1 (b)

10 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソ-16, 16-ジメチルプロスト-
5Z, 13E-ジエン酸



15 TLC : Rf 0.40(酢酸エチル : ヘキサン=1 : 1) ;

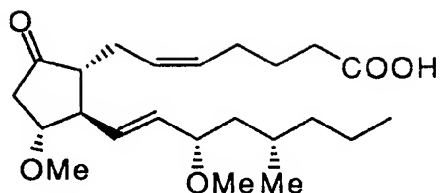
NMR (CDCl₃) : δ 5.62(1H,dd,J=16,7Hz), 5.57-5.20(3H,m), 3.70(1H,
m), 3.38(3H,s), 3.26(3H,s), 3.20(1H,m), 2.77(1H,dd,J=20,7Hz), 2.61(1H,
dt,J=11,8Hz), 2.52-2.00(8H,m), 1.70(2H,m), 1.40-1.06(6H,m), 1.00-0.77
(9H,m)。

20

実施例 1 (c)

11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソ-17α-メチルプロスト-5Z,

13 E-ジエン酸



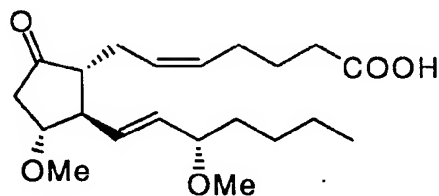
5 TLC : R_f 0.36(酢酸エチル : ヘキサン=1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.61(1H,dd,J=15,8Hz), 5.50-5.33(3H,m), 3.75-3.63(2H,m), 3.36(3H,s), 3.30(3H,s), 2.77(1H,ddd,J=19,7,2Hz), 2.56(1H,dt,J=12,8Hz), 2.45-2.25(4H,m), 2.18-2.04(4H,m), 1.74-1.60(4H,m), 1.40-1.17(4H,m), 1.16-1.06(1H,m), 0.92-0.84(6H,m)。

10

実施例 1 (d)

11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-20-ノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸



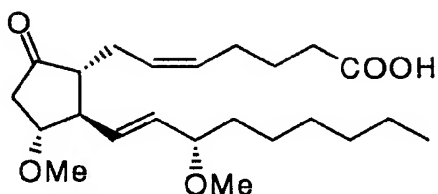
15

TLC : R_f 0.14(酢酸エチル : ヘキサン=1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.66(1H,dd,J=16,8Hz), 5.50-5.36(3H,m), 3.71(1H,m), 3.57(1H,q,J=7Hz), 3.38(3H,s), 3.30(3H,s), 2.77(1H,ddd,J=19,7,1Hz), 2.58(1H,dt,J=12,8Hz), 2.40(1H,dt,J=14,8Hz), 2.36-2.26(3H,m), 2.20-2.02(4H,m), 1.78-1.56(3H,m), 1.52-1.42(1H,m), 1.38-1.22(4H,m), 0.90(3H,t,J=7Hz)。

実施例 1 (e)

11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-20-メチルプロスト-5 Z,
13 E-ジエン酸



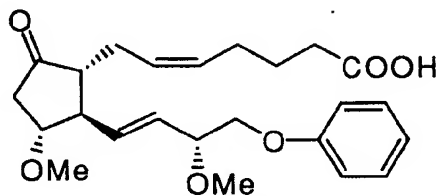
5

TLC : Rf 0.17(酢酸エチル : ヘキサン=1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.67(1H,dd,J=16,8Hz), 5.50-5.36(3H,m), 3.71(1H,
m), 3.59(1H,m), 3.38(3H,s), 3.30(3H,s), 2.77(1H,ddd,J=18,7,1Hz), 2.57
10 (1H,dt,J=12,8Hz), 2.40(1H,dt,J=15,5Hz), 2.36-2.25(2H,m), 2.22-2.02(4H,
m), 1.80-1.56(4H,m), 1.52-1.43(1H,m), 1.40-1.22(8H,m), 0.88(3H,t,J=7
Hz)。

実施例 1 (f)

15 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-16-フェノキシ-17, 18,
19, 20-テトラノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸



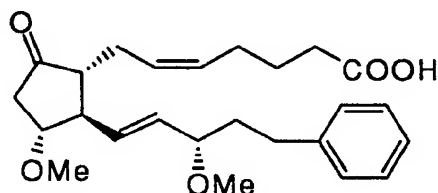
20 TLC : Rf 0.17(ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.24(2H,m), 6.97-6.85(3H,m), 5.85(1H,dd,J=
15.4,7.4Hz), 5.62(1H,dd,J=15.4,6.2Hz), 5.45-5.28(2H,m), 4.10-3.92(3H,

m), 3.80–3.68(1H,m), 3.42(3H,s), 3.39(3H,s), 2.78(1H,ddd,J=18.8,7.4,1.2Hz), 2.69–2.55(1H,m), 2.47–1.99(6H,m), 2.27(2H,t,J=6.8Hz), 1.70–1.55(2H,m)。

5 実施例 1 (g)

11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-17-フェニル-18, 19,
20-トリノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸



10

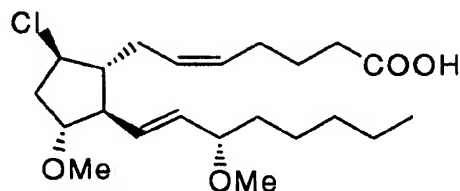
TLC : R_f 0.33(ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34–7.12(5H,m), 5.67(1H,dd,J=15.8,7.4Hz), 5.50(1H,dd,J=15.8,7.4Hz), 5.50–5.30(2H,m), 3.71(1H,td,J=8.2,7.0Hz), 3.63–3.53(1H,m), 3.38(3H,s), 3.31(3H,s), 2.83–1.60(16H,m)。

15

実施例 1 (h)

11 α , 15 α -ジメトキシ-9 β -クロロプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸



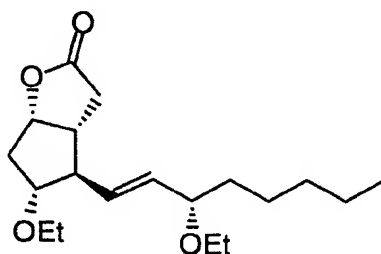
20

TLC : R_f 0.26(ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.61(1H,dd,J=15.4,8.0Hz), 5.50–5.32(3H,m), 3.98(1H,q,J=7.8Hz), 3.71–3.63(1H,m), 3.58–3.48(1H,m), 3.31(3H,s), 3.27(3H,s), 2.36(2H,t,J=6.9Hz), 2.30–1.20(18H,m), 0.88(3H,t,J=6.4Hz)。

5 参考例 2

(E) - 2 - オキサ - 6 - シン - (3 α - エトキシ - 1 - オクテニル) - 7 - アンチ - エトキシ - シス - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オン



10

アルゴン雰囲気下、(E) - 2 - オキサ - 6 - シン - (3 α - ヒドロキシ - 1 - オクテニル) - 7 - アンチ - ヒドロキシ - シス - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オン (80 mg) の無水DMF (1 ml) に水素化ナトリウム (26 mg)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (11 mg) およびヨウ化エチル (60 μ l) を加え、室温で30分間、60℃で1時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

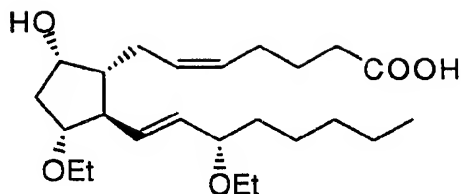
15

20

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 3

11 α , 15 α - ジエトキシ - 9 α - ヒドロキシ - プロスタ - 5 Z, 13 E - ジエン酸



アルゴン雰囲気下、(E)-2-オキサ-6-シン-(3 α -エトキシ-1-
-オクテニル)-7-アンチ-2 α -エトキシ-シス-ビスクロ[3.3.

- 5 0] オクタン-3-オン (35 mg) の無水トルエン (0.5 ml) 溶液を-78℃に冷却し、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (1.01 M, 130 μ l) を滴下し、30分間攪拌後、0℃で20分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物は精製することなく、次の反応に用いた。
- 10 た。

アルゴン雰囲気下、臭化4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウム (144 mg) とカリウムt-ブトキシド (73 mg) の無水トルエン (1.5 ml) 溶液を80℃で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却後、上記の反応で得たアルデヒドの無水トルエン (0.5 ml) 溶液を滴下し、室温で3

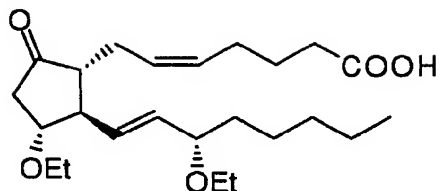
15 0分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、飽和シュウ酸水溶液を加えて、酸性に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.44 (クロロホルム: メタノール=1:1)。

20

実施例2

11 α , 15 α -ジエトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン酸



11α, 15α-ジエトキシ-9α-ヒドロキシ-プロスター-5Z, 13E-
 ジエン酸 (30 mg, 参考例3で合成した。) のアセトン (0.7 ml) 溶液
 を -30℃ に冷却し、ジョーンズ試薬を加え、10分間攪拌した。反応溶液
 5 にイソプロパノールを加えたのち、水、酢酸エチルを加え、0℃ に昇温した。
 反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄し、乾燥し、シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-酢酸) で精製し、下記物性値を有
 する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.33 (クロロホルム: メタノール=19:1) ;

10 NMR: δ 8.60(1H, br), 5.59(1H, dd, J=16, 7.1 Hz), 5.49(1H, dd,
 J=16, 6.9 Hz), 5.38(2H, m), 3.67(5H, m), 3.34(1H, m), 2.75(1H, ddd,
 J=18, 7.0, 1.2 Hz), 2.58(1H, dt, J=11, 7.7 Hz), 2.47-1.96(8H, m), 1.79-1.24
 (10H, m), 1.19(3H, t, J=7.0 Hz), 1.18(3H, t, J=7.0 Hz), 0.88(3H, t, J=6.6 Hz)。

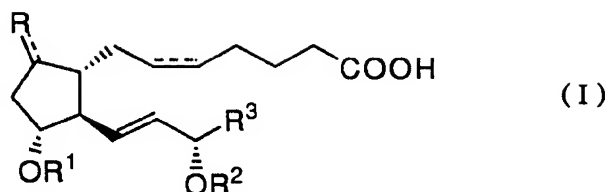
15 [製剤例]

以下の各成分を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロースを加え、全量
 を 10 g とし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に
 30 μg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

20	・ 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジエン 酸 (3 mg) のエタノール溶液	10 ml
	・ ステアリン酸マグネシウム	100 mg
	・ 二酸化珪素	20 mg
	・ タルク	10 mg
	・ 線維素グリコール酸カルシウム	200 mg
25	・ 微結晶セルロース	5.0 g

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、Rは、オキソ基またはハロゲン原子を表わし、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わし、

R³は、C 1～10アルキル基、C 2～10アルケニレン基、C 2～10アル
 10 キニレン基、フェニル、フェノキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7
 シクロアルキルオキシで置換されているC 1～10アルキル基、C 2～10ア
 ルケニレン基またはC 2～10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシク
 ロアルキル基は、1～3個のC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲ
 ン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。---は単結合または二
 15 重結合を表わす。)で示される11, 15-オージアルキルプロスタグランジ
 ンE誘導体、それらの非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物。

2. 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジ
 エン酸である請求の範囲1記載の化合物。

3. 11α, 15α-ジエトキシ-9-オキソプロスター-5Z, 13E-ジ
 エン酸である請求の範囲1記載の化合物。

4. 11α, 15α-ジメトキシ-9-オキソプロスター-13E-エン酸で
 25 ある請求の範囲1記載の化合物。

5. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-16, 16-ジメチルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1 記載の化合物。

5 6. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-17 α -メチルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1 記載の化合物。

7. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-20-ノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1 記載の化合物。

10

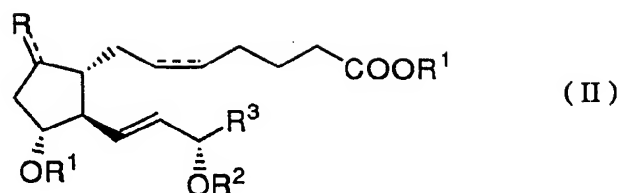
8. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-20-メチルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1 記載の化合物。

9. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-16-フェノキシ-17,
15 18, 19, 20-テトラノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1 記載の化合物。

10. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9-オキソ-17-フェニル-18,
19, 20-トリノルプロスト-5 Z, 13 E-ジエン酸である請求の範囲 1
20 記載の化合物。

11. 11 α , 15 α -ジメトキシ-9 β -クロロプロスト-5 Z, 13 E-ジエンである請求の範囲 1 記載の化合物。

12. 一般式 (II)



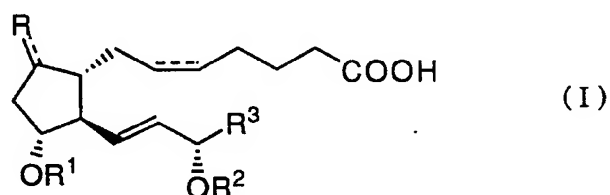
5 (式中、Rは、オキソ基またはハロゲン原子を表わし、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わし、

R³は、C 1～10アルキル基、C 2～10アルケニレン基、C 2～10アル
キニレン基、フェニル、フェノキシ、C 3～7シクロアルキルまたはC 3～7

10 シクロアルキルオキシで置換されているC 1～10アルキル基、C 2～10ア
ルケニレン基またはC 2～10アルキニレン基を表わす。フェニルおよびシク
ロアルキル基は、1～3個のC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲ
ン、トリハロメチル、ニトロで置換されていてもよい。---は単結合または二
重結合を表わす。)で示される化合物を酵素を用いる加水分解反応に付すこと
を特徴とする一般式 (I)

15

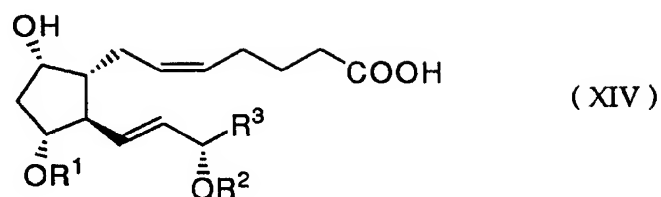


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

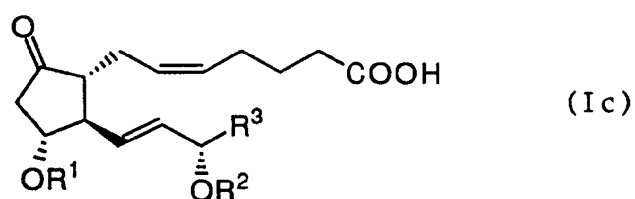
で示される化合物の製造方法。

20

13. 一般式 (XIV)



- 5 (式中、R¹、R²およびR³は、請求の範囲1と同じ意味を表わす。)
 で示される化合物を酸化反応に付すことを特徴とする一般式 (Ic)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)
 で示される化合物の製造方法。

14. 請求の範囲1に記載の一般式 (I) で示される11, 15-オージアルキルプロスタグランジンE誘導体またはそれらの非毒性塩を有効成分として

- 15 含有する薬剤。